

Terapi Sel Punca pada Infark Miokard

Ida Yuliana^{1,3}, Des Suryani^{2,3}, Jeanne A. Pawitan⁴

*¹Divisi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarbaru 70712 Indonesia*

*²Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,
Jl. Gedung Arca 53 Medan 20217 Sumatera Utara Indonesia*

*³Program Magister Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia,
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta 10430 Indonesia*

*⁴Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia,
Jl. Salemba Raya No. 6 Jakarta 10430 Indonesia*

Abstrak

Infark miokard adalah nekrosis masif otot jantung disebabkan ketidakseimbangan antara suplai darah dan kebutuhan oksigen otot jantung. Secara teoritis dapat terjadi penyembuhan infark miokard, meski dipercaya kemampuan regenerasi ini tidak cukup untuk memperbaiki fungsi jantung. Sampai saat ini terapi yang ada tidak bersifat kuratif karena tidak mengganti sel yang telah mati. Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa sel otot jantung yang telah mati dapat digantikan oleh terapi sel punca yang dapat mengalami replikasi dan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit untuk menggantikan sel otot jantung yang mati. Berbagai penelitian penggunaan sel punca untuk terapi infark miokard akut telah banyak dilakukan, baik pada hewan, maupun uji coba pada manusia untuk menilai keamanan dan manfaatnya. Perbaikan jantung berbasis sel merupakan pendekatan yang menarik untuk membangun kembali otot jantung yang rusak pada infark miokard. Selama dekade terakhir, berbagai upaya dilakukan untuk menilai potensi berbagai sel punca ataupun sel progenitor, seperti sel punca otot rangka, sel punca jantung, progenitor kardiak, sel punca asal sumsum tulang, progenitor endotel, dan sel punca embrionik dalam mengembalikan fungsi jantung yang terganggu. Saripustaka ini membahas mengenai sel punca, penggunaan sel punca dan masalahnya, sumber sel punca dan berbagai macam sel punca yang dapat digunakan untuk terapi infark miokard, berbagai cara pemberiannya, keamanan dan efektivitas terapi sel punca, dan kemungkinan berbagai peran sel punca dalam penyembuhan infark miokard.

Kata kunci : infark miokard, sel punca, sel progenitor

Stem Cell Therapy in Myocardial Infarction

Abstract

Myocardial infarction is massive necrosis of myocardium due to imbalance between blood supply and oxygen demand of the myocardium. Theoretically myocard infarct can spontaneously resolve, though it is believed that the regeneration capacity is not enough to repair heart function. Conventional therapy for myocardial infarction does not replace the dead cardiomyocytes. However, recent studies showed that damaged cardiomyocytes were replaced by stem cell therapy due to stem cell proliferation and differentiation capacity into cardiomyocytes. Many studies on the use of stem cells in acute myocard infarct therapy has been done in animal as well as clinical trials in human to examine the safety and efficacy of the therapy. Cell based heart repair is an interesting approach to cure damaged myocardium due to myocardial infarct. In the last decade there's many attempts to examine stem cell or progenitor cell potentials, such as skeletal stem cells, cardiac stem cells, cardiac progenitors, bone marrow stem cells, endothelial progenitor, embryonic stemcells and many more to repair impaired heart function.. This review discussed about stem cells, application of stem cells in therapy of myocard infarct and the problems, the sources and various kinds of stem cells used in therapy of myocard infarct, various mode of delivery, safety and efficacy of stem cell therapy, and the various possible roles of stem cells in the cure of myocardial infarction.

Keywords: *myocard infarct, stem cell, progenitor cell*

Pendahuluan

Infark miokard adalah nekrosis masif otot jantung yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara suplai darah dan kebutuhan oksigen otot jantung. Infark miokard dapat berlangsung cepat (akut), sebagai akibat dari penyakit jantung iskemik (aterosklerosis) dan akhirnya menyebabkan dekompensasi akut dari ventrikel. Nekrosis pada otot jantung akan diikuti oleh infiltrasi dan akumulasi makrofag, diikuti pembentukan jaringan granulasi, pembentukan jaringan ikat dan *remodeling* atau perbaikan. Menurut Annarosa *et al.* (2005), 60 tahun yang lalu jantung dianggap sebagai organ pasca mitotik dan sel otot jantung adalah sel

yang telah berdiferensiasi terminal. Namun demikian, penelitian terbaru memperlihatkan bahwa sel otot jantung yang masih sehat dapat mengalami replikasi dan hipertropi, setelah kematian sel di sekitarnya yang terjadi pada penyakit jantung. Dengan demikian, otot jantung yang masih sehat dapat berperan dalam penyembuhan infark miokard walaupun secara umum dipercaya bahwa kemampuan regenerasi ini tidak cukup untuk memperbaiki fungsi jantung.¹⁻³ Sampai saat ini terapi yang ada tidak bersifat kuratif karena tidak mengganti sel yang telah mati. Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa sel otot jantung yang telah mati dapat digantikan oleh

terapi sel punca yang dapat mengalami replikasi dan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit untuk menggantikan sel otot jantung yang mati. Hal ini menjadikan terapi sel sebagai pilihan terapi penyakit kardiovaskular terbaru yang cukup menjanjikan.

Secara alamiah, pasca infark miokard akut, ventrikel kiri mengalami *remodelling* yang penyebab utamanya disebabkan perubahan pada matriks ekstrasel. Pada keadaan normal, matriks ekstrasel adalah gudang penyimpan *growth factor*, hormon, sitokin, dan integrin yang berperan pada komunikasi antar sel, integritas dan fungsi kardiomyosit. Semua fungsi matriks ekstrasel ini hilang setelah iskemia miokard karena pelepasan mediator inflamasi berupa matriks metalloproteinase (MMP) dan sitokin penginduksi MMP seperti tumor necrosis factor α (TNF- α), dan interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 oleh sel inflamasi dan sel endogen. MMP akan merusak matriks ekstrasel dan integrin, serta merangsang fibrosis, yang akhirnya menyebabkan disfungsi ventrikel kiri, edema pulmonal, disfungsi endotel dan apoptosis kardiomyosit.⁴

Sel punca (*stem cell*) dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan berbagai penelitian penggunaan sel punca untuk terapi infark miokard akut telah banyak dilakukan, baik pada hewan, maupun uji coba pada manusia untuk menilai keamanan dan manfaatnya.

Akan tetapi, setiap penelitian dan uji coba di atas menggunakan berbagai macam sel, baik asal sel maupun

jenisnya. Selain itu, jumlah sel yang diberikan dan cara pemberian juga berbeda-beda dengan hasil yang beragam. Karena itu, pada sari pustaka ini akan dibahas mengenai sel punca, penggunaan sel punca dan masalahnya, sumber sel punca dan berbagai macam sel punca yang dapat digunakan untuk terapi infark miokard, berbagai cara pemberiannya, dan kemungkinan berbagai peran sel punca dalam penyembuhan infark miokard.

Selain itu, juga akan dibahas mengenai kemajuan terbaru dalam bidang sel punca, yaitu sel punca hasil induksi (*induced pluripotent stem cell* [iPSC]).

Sel Punca

Sel punca adalah sel yang belum berdiferensiasi yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain. Selain itu sel punca juga memiliki kemampuan membelah untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri dalam jangka waktu lama.⁵⁻⁷

Proses diferensiasi dipicu oleh adanya sinyal dari dalam dan luar sel. Sinyal dari dalam dipengaruhi oleh gen pada DNA yang membawa kode untuk struktur dan fungsi sel. Sedangkan sinyal dari luar yang berperan pada diferensiasi sel adalah zat kimia yang disekresi oleh sel lain, kontak fisik dengan sel di sekitarnya, dan molekul tertentu dalam lingkungan mikro di sekitar sel punca tersebut. Interaksi sinyal selama proses diferensiasi menyebabkan DNA mengalami perubahan epigenetik yang

menyebabkan perubahan ekspresi DNA yang berujung pada diferensiasi menjadi sel tertentu. Perubahan epigenetik ini dapat diturunkan melalui pembelahan sel.⁵

Menurut asalnya sel punca dapat diklasifikasikan ke dalam empat kelompok, yaitu: sel punca embrionik, sel punca fetal, sel punca ekstraembrional dan sel punca dewasa.⁶

Sel punca embrionik

Sel punca embrionik adalah sel yang diambil dari masa sel dalam (*inner cell mass*), yaitu suatu kumpulan sel yang terletak di satu sisi *blastocyst* berumur 5 hari dan terdiri atas 100 sel. Sel punca ini mempunyai sifat dapat berkembang biak secara terus menerus dalam media kultur optimal dan pada keadaan tertentu dapat diarahkan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel seperti sel otot jantung, sel kulit, neuron, hepatosit, dan sebagainya.^{5,8}

Sel punca embrionik manusia sangat plastis, yaitu mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi semua sel dalam tubuh kita kecuali sel pada jaringan ekstraembrional seperti plasenta dan tali pusat; kemampuan ini disebut pluripoten. Selain itu sel punca embrionik mempunyai sifat immunogenisitas yang rendah selama belum mengalami diferensiasi.^{6,8}

Sel punca fetal

Sel punca fetal adalah sel punca yang berasal dari berbagai organ dan jaringan fetus. Fetus umumnya diperoleh dari klinik aborsi. Organ/jaringan yang diambil misalnya

otak untuk menghasilkan sel sel punca neural, sumsum tulang untuk menghasilkan sel punca hematopoetik, dan jaringan bakal pankreas untuk menghasilkan progenitor sel beta pulau Langerhans.⁶

Sel punca ekstraembrional

Sel punca ekstraembrional diambil dari plasenta, tali pusat (jaringan gelatinosa di dalam tali pusat yang disebut *Wharton jelly*), dan darah tali pusat segera setelah bayi lahir. Sel punca ekstraembrional ini ada yang menganggap sebagai sel punca dewasa. Sel punca asal darah tali pusat mengandung sel punca hematopoetik yang mempunyai kemampuan multipoten dan kemampuan proliferasinya lebih baik dari sel punca dewasa asal sumsum tulang. Selain itu darah tali pusat mempunyai sifat immunogenisitas yang lebih rendah, sehingga untuk transplantasi tidak membutuhkan 100% ketepatan HLA (*human leucocyte antigen*) dan isolasinya tidak membutuhkan prosedur yang invasif karena jaringan ekstraembrional adalah jaringan buangan.⁶⁻⁸

Sel punca dewasa

Sel punca dewasa adalah sel yang belum berdiferensiasi dan ditemukan dalam berbagai jaringan atau organ, misalnya otak, sumsum tulang (yang mengandung sel punca hemopoetik dan mesenkimal), darah tepi, pembuluh darah (perisit), otot rangka, kulit, pulpa gigi, jantung, saluran cerna, hati, epitel ovarium, testis, dan jaringan lemak. Daftar sumber sel punca dewasa masih akan bertambah karena penelitian

terhadap sel punca ini masih berlangsung. Sel punca dewasa bersifat multipoten, yaitu dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel; misalnya sel punca hematopoetik asal sumsum tulang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel yang terdapat dalam darah, seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit. Contoh lainnya adalah *neural stem cells* yang mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel saraf dan sel glia.^{5,7}

Peran utama sel punca dewasa dalam organisme hidup adalah memelihara dan memperbaiki jaringan tempat sel punca tersebut ditemukan. Sel punca dewasa disebut juga sel punca somatik (istilah somatik mengacu pada berbagai sel tubuh yang bukan sel germinal seperti sperma dan sel telur).⁵

Penggunaan Sel Punca dan Masalahnya

Terapi sel punca sebagai alternatif baru pada pengobatan penyakit jantung telah digunakan secara luas dan terus mengalami kemajuan. Tujuan akhir terapi sel punca untuk memperbaiki kerusakan miokardium dan mengembalikan fungsi jantung. Menurut Ricardo Sanz-Ruiz *et al.*, berdasarkan *randomized clinical trial* (RCT) fase I-III, terapi sel punca menggunakan sel mesenkim dan sel mononuklear sumsum tulang dewasa merupakan pengobatan yang aman untuk meningkatkan fungsi jantung setelah mengalami infark miokard.⁹ Akan tetapi, sumber sel punca yang didapatkan dari sumsum tulang

manusia masih diambil dengan metode invasif yang menimbulkan rasa sakit dan tidak nyaman.

Penggunaan jaringan adiposa sebagai terapi sel punca pada infark miokard juga telah dilakukan oleh APOLLO dan PRECISE di Madrid tapi hasil *clinical trial* belum dipublikasikan.¹⁰ Namun hasil percobaan tidak selalu seragam disebabkan kurangnya standarisasi dan optimasi pada isolasi sel dan protokol pengiriman, belum ditemukannya keseragaman nomenklatur dalam penggunaan istilah atau terminologi serta banyaknya tipe sel punca yang diteliti dengan cara yang berbeda.⁹

Sel punca dewasa dapat dipakai untuk mengobati berbagai penyakit degeneratif, tetapi plastisitas atau kemampuannya untuk berdiferensiasi sudah berkurang dibandingkan sel punca embrionik.^{5,8}

Penggunaan sel punca embrionik masih dibayangi oleh berbagai masalah etik, karena dianggap mengorbankan embrio dan karenanya masih dilarang di beberapa negara seperti di AS, Jerman, Perancis dan sebagainya. Akan tetapi, di berbagai negara lain seperti Inggris, Singapura, Korea, India, dan Cina, penggunaan sel punca embrionik manusia untuk kedokteran regeneratif diperbolehkan, sehingga penelitian di berbagai negara tersebut telah mengalami banyak kemajuan. Untuk menghindari kontroversi penggunaan sel punca embrionik, maka alternatif lain adalah menggunakan sel punca dewasa dan sel punca ekstraembrional.^{2,8}

Saat pemberian sel punca untuk terapi infark miokard merupakan hal

yang penting untuk keberhasilan terapi. Berdasarkan perubahan patologi setelah infark miokard dan beberapa studi eksperimental, maka waktu optimal untuk terapi sel punca pada infark miokard berkisar antara 2-4 minggu setelah infark miokard akut. Namun demikian, pemberian sel punca segera setelah infark miokard akut, atau pada infark lama juga menunjukkan manfaat klinik. Oleh karena itu terapi sel punca pada infark miokard kemungkinan dapat dilakukan kapan saja saatnya memungkinkan,³ namun untuk memastikannya diperlukan penelitian lebih lanjut.

Berbagai Macam Sel Punca untuk Terapi Infark Miokard

Pada infark miokard akut, sel punca dari sumsum tulang yang beredar dalam darah perifer dan sel punca residen yang terdapat pada jantung akan menuju ke daerah infark, tetapi jumlahnya tidak cukup untuk mengatasi dan menyembuhkan daerah infark tersebut. Sel punca akan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan juga membentuk neovaskularisasi. Karena jumlah sel punca endogen kurang banyak, maka diperlukan terapi sel punca dari luar.¹¹

Perbaikan jantung yang berbasis sel merupakan pendekatan yang menarik untuk membangun kembali otot jantung yang rusak pada infark miokard, karena itu, selama dekade terakhir, berbagai upaya telah dilakukan untuk menilai potensi berbagai sel punca ataupun sel progenitor, seperti sel punca otot rangka, sel punca jantung, progenitor

kardiak, sel punca asal sumsum tulang, progenitor endotel, sel punca embrionik, dan lain-lain dalam mengembalikan fungsi jantung yang terganggu (Tabel 1). Akan tetapi, sel punca yang paling sering digunakan adalah sel punca sumsum tulang, dalam bentuk sel mononuklear sumsum tulang (*bone marrow mononuclear cell*, BMMC).

Sumber Sel Punca untuk Regenerasi Jaringan Miokardium

Sumber sel punca yang dapat digunakan untuk regenerasi jaringan miokardium adalah sumsum tulang,^{9,14,18-21} jantung,¹³⁻¹⁵ ekstrak jantung tikus,¹⁵ galur sel,¹¹ otot rangka manusia,¹⁷ embrio primata,¹² darah tali pusat¹⁴ dan darah tepi²¹ (Tabel 1). Sumsum tulang merupakan sumber sel punca yang paling banyak digunakan untuk terapi infark miokard. Hal ini disebabkan sumsum tulang memiliki berbagai keunggulan, yaitu mudah untuk diisolasi, imunogenisitas rendah, dapat diperbanyak secara *ex vivo* dan dimodifikasi secara genetik. Oleh karena itu sumsum tulang merupakan sumber yang menjanjikan untuk terapi sel punca pada infark miokard dibandingkan sumber lain seperti jantung ataupun otot rangka. Selain itu, berbagai uji coba pada manusia kebanyakan menggunakan *bone marrow mononuclear cells* (BMMCs) untuk terapi infark miokard, karena sumsum tulang adalah sumber sel punca dewasa dan sel progenitor yang mudah didapat dari pasien sendiri.⁹

Tabel 1. Berbagai Penelitian yang Menggunakan Sel Punca untuk Regenerasi Jaringan Miokardium

Asal sel punca	Jenis sel punca	Jumlah pemberian	Cara pemberian	Spesies	Hasil
<i>hES cell line</i> ¹¹	hESCs -dCM	2x10 ⁶	Injeksi infark	Tikus <i>Sprague Dawley</i>	Berdiferensiasi menjadi kardiomiosit dan bertahan hidup pasca transplantasi
Embrio manusia ¹²	ECS-dCM	2 x 10 ⁷	Transplantasi pada infark	Primata	Ekspresi progenitor kardiovaskular Pengecilan jaringan parut
Jantung tikus ¹³	CPCs	2± 0.2x 10 ⁵	TS	Tikus	Meningkatkan jumlah kardiomiosit dan pembuluh darah, menghambat fibrosis perbaikan fungsi jantung
	ATMCs	1,9 ± 0.1x10 ⁵	TS	Tikus	Meningkatkan angiogenesis dan perbaikan fungsi jantung sementara
Jantung tikus ¹⁰	CPCs	2 x 10 ⁵	Injeksi batas zona infark	Tikus model	Regenerasi miokardium (miosit, kapiler, & arteriol)
Ekstrak Jantung Tikus jantan C57BL/6 ¹⁵	CPCs	2 x 10 ⁵	Injeksi infark & batas zona infark	Tikus betina C57BL/6	Pengecilan ukuran infark, perbaikan fungsi LV, penebalan dinding anterior, densitas kapiler↑, diferensiasi menjadi sel endotel & kardiomiosit
Jantung manusia dewasa & fetus aborsi ¹⁶	CPC manusia	2x10 ⁵	CC	<i>In vitro</i>	Diferensiasi menjadi kardiomiosit, sel otot polos & sel endotel
Sumsum tulang & darah tali pusat manusia ¹⁴	VSELs	1x10 ⁴	Injeksi periinfark & infark	Tikus	Memperbaiki fungsi LV, diferensiasi menjadi kardiomiosit
Sumsum tulang ^{9,14, 18-21}	MSCs: EPCs ¹⁸ 1 : 1	2 x 10 ⁶	Injeksi tempat infark	Tikus	Diferensiasi menjadi kardiomiosit, ekspresi <i>angiogenic growth factors</i> , deposisi kolagen sedikit, apoptosis sedikit dan perbaikan aliran darah miokard

Lanjutan Tabel 1. Berbagai Penelitian yang Menggunakan Sel Punca untuk Regenerasi Jaringan Miokardium

Asal sel punca	Jenis sel punca	Jumlah pemberian	Cara pemberian	Spesies	Hasil
	Akt-MSCs ¹⁹	5 × 10 ⁶	Injeksi <i>border zone</i> infark	Tikus betina <i>Sprague Dawley</i>	Perbaikan proses metabolik untuk perbaikan jantung
	MSCs ²⁰	1 × 10 ⁸ <i>allogenic</i>	TCB	Tikus model	Ukuran infark mengecil, perbaikan fungsi LV
	MSCs ⁹	1-2×10 ⁸ <i>allogeneic porcine</i>	TE-eic-1	<i>Female Yorkshire swine</i>	Fungsi LV: P-V loops, sistol, dan diastol menjadi normal MRI: perbaikan EF dan mekanoenergetik. Nekropsi: infark mengecil dibanding kontrol
	MSCs ⁹	1×10 ⁸ <i>allogenic canine</i>	TE-iac in LAD TE-iec-2 IC	Anjing	<i>Echo</i> : EF tidak berubah <i>Echo</i> :perbaikan EF sesudah TE -iec-2 EMM daerah iskemik mengecil pada TE-iec-2 dibanding kontrol dan IC
	BMMC ⁹	2 × 10 ⁹	IC	Manusia	Perbaikan LVEF bulan ke-6
	BMMC ⁹	2 × 10 ⁸	IC	Manusia	Perbaikan LVEF bulan ke-4
	BMMC ²¹	1 × 10 ⁷ 1 × 10 ⁸	IC	Manusia	Perbaikan LVEF bulan ke-3 pada dosis 1 × 10 ⁸
	BMMC, CD34+/ CXCR4+) ⁹	2 × 10 ⁸ 2 × 10 ⁶ CD34+	IC IC	Manusia Manusia	Perbaikan LVEF Perbaikan LVEF
	MSC ⁹	9×10 ⁹	IC	Manusia	Perbaikan LVEF pada bulan ke-6

Lanjutan Tabel 1. Berbagai Penelitian yang Menggunakan Sel Punca untuk Regenerasi Jaringan Miokardium

Asal sel punca	Jenis sel punca	Jumlah pemberian	Cara pemberian	Spesies	Hasil
Darah tepi manusia ¹⁹	G-CSF ²¹	10 µg/kg× 6d	SC	Manusia	Perbaikan LVEF pada bulan ke-4
	G-CSF : PBC ²¹	10 µg/kg× 3d 2 × 10 ⁹	SC	Manusia	Perbaikan LVEF pada bulan ke-6

Jenis sel punca: CPCs= *Cardiac progenitor cells*, ATMCs = *adipose tissue-derived mesenchymal cells*, hESC-dCM= *human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes*, MDSCs= *muscle-derived stem cells*, VSEL= *very small embryonic like stem cells*, MSCs.= *mesenchymal stem cells*, EPCs= *endotelial progenitor stem cells*, Akt-MSCs = MSCs dengan ekspresi Akt1meningkat, ECS-dCM = *embryonic cardiac cells derived cardiomyocytes* , BMMC= *bone marrow mononuclear cells*; PBC= sel darah tepi, LAD = *left anterior descending*

Cara pemberian: IC= *intracoronary infusion*, IV= *intravena*, TE= *transendocardial injection*, iec-1= *fluoroscopic guidance; Stiletto™ endocardial injection catheter* or BioCardia™ *endocardial injection catheter*, iec-2= *endocardial injection catheter using Electromechanical map guidance*, Myostar™, iac= *intracoronary via angiographic catheter*, TCB=transendocardial catheter based, SC=subkutan, G-CSF= *granulocyte cells-stimulating factor*, TS= *transplantation sheet*, CC= kultur sel, CABG= *coronary bypass grafting*, LAD= A. Koronaria anterior desendens kiri

Hasil: LVEF= *left ventricular ejection fraction*, LV= *ventrikel kiri*, EMM= *electromechanical mapping*, P-V loops= *pressure-volume loops*, EF= *ejection fraction*

Akan tetapi karena pengambilan sumsum tulang bersifat invasif dan menyakitkan, maka dicari sumber sel punca yang cara mendapatkannya kurang invasif yaitu dengan cara memobilisasi sel progenitor dari sumsum tulang ke dalam darah tepi menggunakan G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) dan kemudian sel punca diisolasi dari darah tepi.²¹ Akan tetapi, berbagai uji klinik acak yang menggunakan cara mobilisasi sel progenitor ke darah tepi ini tidak menghasilkan perbaikan berarti, kecuali pada uji *FIRSTLINE* AMI, *RIGENERA* dan yang dilakukan oleh Takano *et al.* Uji klinik *MAGIC* menggunakan cara yang sama dikombinasi penggunaan *stent* tidak menunjukkan perbaikan LVEF dan malah menunjukkan restenosis pada *stent* yang dipasang. Akan tetapi, penelitian lanjutannya (uji *MAGIC3* DES) yang menggunakan cara sama digabung dengan *drug eluting stent* menunjukkan perbaikan LVEF.⁹

Untuk mendapatkan sumber lain sel punca, pada beberapa penelitian dilakukan transplantasi lembaran sel dari mioblas otot rangka, sel punca mesenkimal asal jaringan lemak, dan darah menstruasi pada hewan model infark miokard. Hasilnya menunjukkan perbaikan fungsi jantung.¹³ Meski mekanisme perbaikan yang melibatkan interaksi sel *host* dan sel yang ditransplantasikan belum dipahami, namun penelitian pada manusia telah dilakukan. Nathan JP dan Joseph MM tahun 2010 melaporkan sedang dilakukan *clinical trial* jaringan adiposa untuk pengobatan infark miokard oleh kelompok *APOLLO* dan *PRECISE* di

Madrid Spanyol yang hasilnya belum dipublikasikan.¹⁰

Uji klinik acak (*randomized clinical trial*, RCT) menggunakan sel punca segar asal jaringan lemak yang diberikan intra-koroner untuk terapi infark miokard (*APOLLO trial*) telah dilakukan, namun hasilnya belum dilaporkan.⁹ Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa dalam hal kemampuan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit, menghambat *remodelling* jantung, dan perbaikan fungsi jantung; potensi sel punca asal jaringan lemak lebih rendah dari progenitor kardiomyosit.⁹

Keamanan dan Efektivitas Terapi Sel Punca serta Faktor Penunjang Perbaikan Fungsi Jantung

Agar sel punca dapat digunakan untuk terapi infark miokard diperlukan cara pemberian yang aman dan dapat dipastikan bahwa sel punca yang diberikan menuju ke tempat yang memerlukan regenerasi jaringan (*homing*). Selain itu perlu diketahui juga efektivitas dari berbagai cara pemberian dan jenis sel punca yang digunakan.

Keamanan dan efektivitas cara pemberian berbagai sel punca

Berbagai cara pemberian sel punca pada infark miokard dapat dilihat pada Tabel 1. Penelitian pada model hewan coba infark miokard membuktikan bahwa berbagai sel punca dewasa dapat meregenerasi kardiomyosit dan memperbaiki struktur dan fungsi jantung. Keberhasilan terapi pada hewan coba diikuti oleh uji klinik skala

kecil yang menunjukkan bahwa sel punca dewasa asal sumsum tulang sangat menjanjikan untuk terapi infark miokard karena menyebabkan perbaikan fungsi jantung. Sel punca yang banyak diujicobakan dan cukup efektif adalah sel punca asal sumsum tulang dan subpopulasinya, yaitu sel punca hematopoetik, sel punca mesenkimal, dan progenitor endotel (Tabel 1).

Beberapa uji prelinik dan klinik pemberian sel punca asal sumsum tulang melalui injeksi intrakoronaria atau intramiokardium pada infark miokard akut dan kronik telah berhasil memperbaiki fungsi jantung. Selain itu pemberian sel punca asal sumsum tulang secara intrakoronaria perkutan yang banyak digunakan pada uji klinik terbukti aman, yang dibuktikan oleh uji klinik (FINCELL *trial*) serta dua meta-analisis yang menunjukkan bahwa tidak terjadi restenosis pada *stent* ataupun aritmia maligna.¹⁴ Bartinek telah melakukan *intracoronary infusion BM stem cell* autolog pada 22 pasien dengan AMI dan melaporkan hasil yang sangat baik. Sekarang dalam literatur sudah banyak dilaporkan hasil positif pemberian sel punca BM intrakoronar pada AMI.²²

Beberapa uji prelinik pemberian sel punca mesenkimal untuk terapi infark miokard menggunakan teknik injeksi transendokardial ke tempat infark terbukti aman, baik teknik pemberian maupun sel puncanya. Hal ini terbukti dari tidak terjadinya efek samping seperti tumorigenesis, kalsifikasi kardiak dan proaritmia. Selain itu, cara ini kurang invasif

dibandingkan pemberian lewat pembedahan (*bypass*) dan dapat mengakses seluruh daerah ventrikel kiri. Akan tetapi, injeksi sel secara transendokardial dalam jumlah besar harus dilakukan dengan hati-hati dan memerlukan kateter khusus (*Biosense™ systems*) agar tidak menimbulkan perforasi.¹⁶

Sel punca mesenkimal yang disuntikkan langsung ke tempat infark mempunyai kemampuan menginduksi regenerasi miokardium dan memperbaiki fungsi jantung, namun perbaikan ini baru tampak sesudah 4 bulan dan hanya bertahan maksimal 6 bulan, diduga karena kondisi iskemik pada daerah infark.¹⁵

Metaanalisis oleh Tendera *et al.* (2005) dan Sanz-Ruiz *et al.* (2010) meneliti hasil berbagai uji klinik terapi infark miokard akut pada manusia dan menyimpulkan bahwa BBMC memberi hasil yang lebih baik dibandingkan subpopulasinya ataupun jenis sel punca lain asal darah tepi. Akan tetapi berbagai uji klinik acak menunjukkan bahwa pemberian sel progenitor berupa sel mononuklear asal sumsum tulang dan sel progenitor endotel asal darah tepi intrakoronar pada infark miokard akut dengan disfungsi ventrikel kiri tampaknya aman dan efektif.^{22,9} Oleh karena itu, uji klinik besar (REPAIR-AMI) yang melibatkan 200 pasien sedang berjalan untuk melihat efektivitas pemberian sel progenitor asal sumsum tulang dan darah tepi⁴

Homing sel punca ke tempat infark

Secara alamiah, sel punca/progenitor akan memperbaiki kerusakan

jaringan. Sel punca dapat berasal dari sekitar jaringan yang rusak atau dari sumber sel punca yang jauh, misalnya sumsum tulang. Agar sel punca dapat bekerja, diperlukan proses *homing* dari tempat asalnya, yang bila berjauhan dari tempat kerusakan harus melalui pembuluh darah untuk menuju ke jaringan yang mengalami kerusakan. Proses *homing* ini melibatkan berbagai mekanisme selular dan molekular untuk membentuk neovaskularisasi pada daerah infark yang melibatkan berbagai macam sitokin, faktor pertumbuhan serta hormon yang berasal dari organ target, yang belum sepenuhnya dipahami.²³ Apabila berbagai faktor yang berperan di atas dapat diketahui, cara pemberian sel punca secara intravena menjadi mungkin. Oleh karena itu, penelitian tentang berbagai faktor yang dapat meningkatkan *homing* sel punca ke tempat infark akan sangat bermanfaat.

Sel progenitor endotel asal darah tepi dapat mengalami *homing* ke tempat neovaskularisasi dan berperan pada regenerasi vaskular karena dapat berdiferensiasi menjadi endotel dan sel otot polos, mensekresi faktor angiogenik dan membentuk kapiler baru. Selain itu, sel progenitor endotel dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit.²³

Peran Sel Punca dalam Penyembuhan Infark Miokard

Pemberian sel punca menunjang penyembuhan infark miokard, karena berbagai faktor seperti kemampuan diferensiasi memicu angiogenesis

ataupun sekresi berbagai faktor yang menunjang regenerasi.

Kemampuan diferensiasi

Berbagai jenis sel punca memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit, tetapi progenitor kardiomyosit manusia memiliki kemampuan berdiferensiasi paling spesifik.¹ Sel punca mesenkimal serta sel progenitor lain mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel otot jantung, tetapi tidak spesifik, karena dapat menjadi jenis sel lain. Ketidakspesifikan ini ternyata dapat membantu proses regenerasi jantung karena berbagai sel seperti sel punca mesenkimal dan sel progenitor jantung dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel dan otot polos yang berperan penting pada neovaskularisasi pada tempat infark yang memang mengalami iskemia.^{9, 13,14,17-21}

Sel punca mioendotel (MESC) yang diisolasi dari otot rangka manusia mempunyai kemampuan lebih baik dibandingkan mioblas atau endotel bila ditransplantasikan ke tempat infark. MESC dapat merangsang angiogenesis, mengecilkan ukuran infark dan menunjang proliferasi, dan *survival* miokardium endogen, yang akhirnya menunjang perbaikan jantung.¹⁷

Angiogenesis dan sekresi berbagai faktor penunjang regenerasi

Sel progenitor endotel (EPC) mempunyai kemampuan angiogenik karena akan berdiferensiasi menjadi endotel dan melepaskan faktor angiogenik seperti VEGF, b-FGF dan protein Ang-2 yang berperan pada

neovaskularisasi dan peningkatan densitas kapiler untuk memperbaiki sirkulasi regional miokardium.¹⁶ Transplantasi EPC intramiokardium pasca infark miokard akut terbukti meningkatkan sekresi faktor angiogenesis, antiapoptosis, dan kemoatraktan yaitu *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A), *fibroblast growth factor-2* (FGF-2), angiopoietin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2), *placenta growth factor* (PIGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *platelet-derived growth factor-B* (PDGFB), dan *stromal cell-derived factor-1* (SDF-1), baik oleh sel yang ditransplantasikan maupun sel *host*.⁴

Sel progenitor jantung yang mengekspresikan *stem cell antigen-1* (Sca-1) dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan sel vaskular serta mencegah proses *remodelling* yang merugikan pasca infark miokard. Hal ini karena sel tersebut mensekresi VCAM-1 yang mempermudah proses penempelan dan migrasi sel tersebut pada miokardium *host*. Selain itu, sel tersebut juga mensekresi berbagai faktor pendukung yang secara parakrin bersifat angiogenik dan kardioprotektif.¹³

Sel Punca Hasil Induksi (induced Pluripotent Stem Cell [iPSC])

Pada tahun 2006, untuk pertama kalinya sel dewasa berhasil diinduksi menjadi sel punca pluripoten (iPSC) dengan cara memasukkan empat faktor yaitu Oct3/4, Sox2, c-Myc, dan Klf4 ke dalam fibroblas yang dikultur dalam medium yang biasa digunakan untuk sel

punca embrional. Sel punca yang dihasilkan bersifat pluripoten dan mirip dengan sel punca embrional.²⁴ Hal ini telah menghasilkan hadiah Nobel pada tahun 2012 untuk Shinya Yamanaka, yang menjadi kepala proyek dalam penelitian ini.²⁵ Sejak itu berbagai faktor baru telah ditemukan untuk menginduksi sel dewasa menjadi iPSC. Sel hasil induksi ini telah terbukti dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel, antara lain menjadi kardiomyosit dengan cara menambahkan molekul WNT *signaling*. Kardiomyosit yang diperoleh dari iPSC berhasil dibentuk menjadi lembaran dan ditransplantasikan pada babi model kardiomiopati iskemik dan menunjukkan hasil menggembirakan.²⁶ Walaupun uji klinik iPSC untuk infark miokard belum pernah dilakukan,²⁷ hasil pada babi model memberikan harapan baru untuk penerapannya pada manusia, karena iPSC dapat dibuat dari sel pasien sendiri yang menghilangkan kemungkinan adanya reaksi penolakan.

Simpulan

Dalam pemilihan sel punca untuk terapi sel pada infark miokard, yang perlu diperhatikan bukan hanya kemampuan diferensiasi, menunjang angiogenesis, dan mensekresi berbagai faktor pendukung, tetapi perlu dipertimbangkan pula kemudahan untuk mendapatkan sel punca tersebut. Selain itu, cara pemberian dan efek samping yang mungkin ditimbulkan juga perlu dipertimbangkan.

Daftar Pustaka

1. Kuswardhani T, Soejitno A. Bone marrow-derived stem cells as an adjunctive treatment for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2011;43:168-76.
2. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev*. 2005;85:1373-416.
3. Kao RL, Browder W, Li C. Cellular cardiomyoplasty: what have we Learned? *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*. [cited 2011 Oct 26]. Available from: asianannals.ctsnetjournals.org.
4. Kränkel N, Spinetti G, Amadesi S, Madeddu P. Targeting stem cell niches and trafficking for cardiovascular therapy. *Pharmacol Ther*. 2011;129(1):62-81.
5. The Official National Institute of Health Resource for Stem cell. The stem cells information. [cited 2011 Oct 31]. Available from: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/defaultpage>.
6. Bongso A, Lee EH. Stem cells: their definition, classification and sources. In: Bongso A, Lee EH, editor. *Stem cells - from bench to bedside*. Singapore: World Scientific Publishing; 2005. p. 1-13. Available from: <http://www.worldscibooks.com/lifesci/5729>.
7. Saputra V. Dasar-dasar *stem cell* dan potensi aplikasinya dalam ilmu kedokteran. *Cermin Dunia Kedokteran* 2006;(153):21-4.
8. Setiawan B. Aplikasi terapeutik sel stem embrionik pada berbagai penyakit degeneratif. *Cermin Dunia Kedokteran* 2006;(153):5-7.
9. Sanz-Ruiz R, Ibanes EG, Arranz AV, Santos MEF, Fernandez PLS, Fernandez-Aviles F. Phases I-III clinical trials using adult stem cells. *Stem Cells International* 2010;1-12.
10. Palpant NJ, Metzger JM. Aesthetic cardiology: adipose-derived stem cells for myocardial repair. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010; 5(2):145-152.
11. Dai W, Field LJ, Rubart M, Reuter S, Hale SL, Zweigerdt R, et al. Survival and maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 43(4):504-16.
12. Blin G, Nury D, Stefanovic S, Neri T, Guillevic O, Brinon B, et al. A purified population of multipotent cardiovascular progenitors derived from primate pluripotent stem cells engrafts in postmyocardial infarcted nonhuman primates. *J Clin Invest*. 2010; 120(4):1125-39.
13. Matsuura K, Honda A, Nagai T, Fukushima N, Iwanaga K, Tokunaga M, et al. Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(8):2204-17.
14. Tang XL, Rokosh DG, Guo Y, Bolli R. Cardiac progenitor cells and bone marrow-derived very small embryonic-like stem cells for cardiac repair after myocardial infarction. *J Circ*. 2010;74(3):390-404.
15. Takamiya M, Haider KH, Ashraf M. Identification and characterization of a novel multipotent sub-population of Sca-1+ cardiac progenitor cells for myocardial regeneration. *PLoS ONE*. 2011;6(9):1-11.
16. Van Vliet P, Roccio M, Smits AM, Van Oorschot, Metz CHG, Van Veen TAB, et al. Progenitor cells isolated from the human heart: a potential cell source for regenerative therapy. *Neth Heart J*. 2007;16(5):163-9.

17. Okada M, Payne TR, Zheng B, Oshima H, Momoi N, Tobita K, et al. Myogenic endothelial cells purified from human skeletal muscle improve cardiac function after transplantation into infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1869-80.
18. Zhang X, Wei M, Zhu W, Han B. Combined transplantation of endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells into a rat model of isoproterenol-induced myocardial injury. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2008;101:333-42.
19. Gneccchi M, He H, Melo LG, Noiseux N, Morello N, de Boer R, et al. Early beneficial effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells overexpressing akt on cardiac metabolism after myocardial infarction. *Stem Cells* 2008;27(4):971-9.
20. Stamm C, Kleine HD, Choi YH, Dunkelmann S, Lauffs JA, Lorenzen B, David A, et al. Intramyocardial delivery of CD133⁺ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: Safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:717-25.
21. Heldman AW, Hare JM. Cell therapy for myocardial infarction: special delivery. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(3):473-6.
22. Tendera M, Wojakowski W. Clinical trials using autologous bone marrow and peripheral blood-derived progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Folia Histochem Cytobiol*. 2005;43(4):233-5.
23. Jujo K, Li M, Losordo DW. Endothelial progenitor cells inneovascularization of infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(4):530-44.
24. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76.
25. UCSF. Shinya Yamanaka Wins 2012 Nobel Prize in edicine. [cited 2013 Feb 23]. Available from: <http://www.ucsf.edu/news/2012/10/12898/shinya-yamanaka-wins-2012-nobel-prize-medicine>.
26. Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S29-37.
27. Clinical trials. Induced pluripotent stem cell. [cited 2013 Feb 23] Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=induced+pluripotent+stem+cell&Search=Search>.